Aus der Frauenklinik Altona mit gynäkologischer Abteilung
am allgemeinen Krankenhaus Altona
(Chefarzt: Prof. Dr. Willi Schultz)

---

med. 412

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Histaminase-Aktivität während der normalen und pathologischen Schwangerschaft

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von

Hermann-Hinrich Bauermeister

aus Hamburg

geb. 1.9.1935 in Hamburg

Hamburg 1962

Aus der Frauenklinik Altona mit gynäkologischer Abteilung
am allgemeinen Krankenhaus Altona
(Chefarzt: Prof. Dr. Willi Schultz)

Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Histaminase-Aktivität während der normalen und pathologischen Schwangerschaft

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

vorgelegt von

Hermann-Hinrich Bauermeister

aus Hamburg

geb. 1.9.1935 in Hamburg

Hamburg 1962

Angenommen von der Medizinischen
Fakultät der Universität Hamburg

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät

Dekan: Prof. Dr.Dr. Horstmann
Referent: Prof. Dr. Schultz
Korreferent: Prof. Dr. Schubert

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung

2. Struktur der Histaminase

3. Problemstellung

4. Literatur

5. Methode

A. 1 Die chemische Bestimmunge des Histamins

2 Die biologische Bestimmung des Histamins

B. Versuchsanordnung

C. Versuchsablauf

D. Die Definition der Histaminaseaktivität

E. Abbruch der Inkubation

F. Bestimmung des inkubierten Histamins

G. Histaminvergleichslösung

H. Die Berechnung der Histaminaseaktivität

6. Ergebnisse

A. 1 Die Histaminsaseaktivität während der normalen Schwangerschaft

2 Logarithmische Darstellung der Ergebnisse

B. 1 Die Histaminaseaktivität beim Abortus imminens und dem intrauterinen Fruchttod in der zweiten Schwangerschaftshälfte

2 Logarithmische Darstellung der Ergebnisse

7. Besprechung der Ergebnisse

8. Zusammenfassung

9. Tabellen der Ergebnisse

10. Literaturnachweis

1. EINLEITUNG

Der Abbau des Histamins durch eine enzymatische Reaktion im Organismus wurde erstmals von Best 1928 nachgewiesen. Dabei blieb zunächst unklar, ob diese Inaktivierung durch eine oder mehrere Enzymreaktionen zustande kommt. Das Histamin-abbauende Ferment wurde von ihm und später von anderen Histaminase genannt. Best untersuchte die Stabilität der Histaminase im Lungengewebe von Katze und Pferd, indem er von dem Lungengewebe eine Kochsalz-Lungengewebe-Suspension herstellte und dieser Suspension synthetisches Histamin zusetzte. Das Gemisch wurde für einige Tage bei 37° inkubiert. Die Untersuchungen zeigten, daß die physiologische Aktivität des Histamins nicht mehr vorhanden war. Die bisher reinste chemische Darstellung der Histaminase gelang Swedin im Jahre 1943.

Die Histaminase wirkt nicht spezifisch auf das Histamin, denn Zeller konnte nachweisen, daß auch das Trimethyldiamin, Spermin, Spermidin und andere Diamine und Amine von der Histaminase abgebaut werden oder zumindest die Substrat-Enzym-Reaktion blockiert wird. Daher faßte Zeller den Begriff der Histaminase weiter und nannte sie Diaminooxydase. Weiterhin konnte Zeller nachweisen, daß die Konzentration der Diaminooxydase in den verschiedenen Organsystemen in unterschiedlicher Höhe vorhanden ist. Einen besonders hohen Konzentrationsspiegel des Fermentes fand er im Nieren- und Hirnparenchym. Die Bezeichnung Diaminooxydase hat sich im allgemeinen nicht durchgesetzt, und es ist üblich geworden, beim Abbau des Histamins das tätige Ferment als Histaminase zu bezeichnen.

2. DIE STRUKTUR DER HISTAMINASE

Zeller (1938) hat nachgewiesen, daß sowohl Pepsin als auch Trypsin das Ferment vollkommen inaktivieren. Diese Tatsache und der Nachweis, daß das dialysierte Ferment nach mehreren Wochen seine Aktivität noch nicht verloren hat, sprechen für seinen Eiweißcharakter. Voraufgehende Untersuchungen hatten schon Aufschluß über den Charakter des Fermentes gegeben. Die früheren Annahmen von Best und Mc Henry sowie Edlbacher und Zeller, daß die Histaminase einen Hämincharakter habe, konnte später nicht aufrecht erhalten werden. So war z.B. die Hemmung durch Zyanide nicht vollkommen. Außerdem führte weder die Anwesenheit von 95 % CO_2 und 5 % O_2, noch von 0,1 molaren Natrium-Pyrophosphat in der Reaktionsmischung zu einer Hemmung der Fermentwirkung. Weitere Untersuchungen ließen den Schluß zu, daß jedoch in der intakten Zelle die Reaktion durch ein Hämin-Enzym möglicherweise katalysiert wird.

Nach der Untersuchung von Swedin, dem es gelungen war, die bisher reinste Form der Histaminase darzustellen, darf man vielleicht annehmen, daß die Histaminase ein Flavin-Proteid ist. Auch eine Carbonylgruppe ist in der prosthetischen Gruppe des Enzyms enthalten. Carbonylreagenzien haben einen hemmenden Einfluß auf die Fermentwirkung.

3. PROBLEMSTELLUNG

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, die Bedeutung und den prognostischen Wert der Histaminasebestimmung bei der gestörten Schwangerschaft in den ersten beiden Trimestern der Gravidität zu überprüfen. Außerdem wurde das Verhalten der histaminolytischen Aktivität beim sicheren intrauterinen Fruchttod im letzten Schwangerschaftsdrittel untersucht.

4. LITERATUR

Eine praktische Bedeutung hat die Histaminase bekommen, als der Nachweis gelang, daß das Ferment in der menschlichen Placenta in einem ungewöhnlich reichen Maße vorhanden ist (Danforth, Gosham). Marcaou und Mitarbeiter konnten das Ferment auch im Blut von schwangeren Frauen nachweisen. Zahlreiche Arbeiten, vor allem die Monographie von Ahlmark, hatten ergeben, daß die histaminolytische Aktivität auf das Plasma beschränkt ist. Ahlmark fand bei seinen eingehenden Untersuchungen über das Verhalten der Plasma-Histaminase während der normalen und gestörten Schwangerschaft, daß bei schwangeren Frauen das Ferment vom Ende des 2. Schwangerschaftsmonats ständig zunimmt. Im 6. Monat erreicht das Ferment eine Konzentration, die tausendfach höher liegt als bei nichtschwangeren Frauen. Nach einem Maximum im 6. bis 7. Monat fällt die Konzentration im Serum etwas ab, um am Ende der Schwangerschaft wieder anzusteigen. Die Zunahme des Fermentes bei schwangeren Frauen geht in einer ganz charakteristischen Weise vor sich, und Abweichungen von diesem Verhalten lassen auf eine Störung der Schwangerschaft schließen.
Ahlmark hat daher postuliert, daß den Histaminasebestimmungen eine diagnostische und prognostische Bedeutung während der Schwangerschaft zukommt. Andere Untersucher, wie Swanberg, Anrep und Mitarbeiter sowie Genell haben weitere Untersuchungen durchgeführt und die Befunde von Ahlmark ergänzt. Vor allem wurde die Frage untersucht, ob abweichende Histaminasebefunde eine diagnostische Bedeutung für die Feststellung des intrauterinen Fruchttodes im ersten Schwangerschaftsdrittel haben. In Übereinstimmung mit Ahlmark fand Genell, daß Histaminasewerte, die sicher außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegen, auf eine nicht lebensfähige Schwangerschaft schließen lassen. Die Treffsicherheit der Methode wird mit 97 - 98 % angegeben.

Ahlmark hat die Forderung aufgestellt, daß beim klinischen Verdacht auf drohende Fehlgeburt wiederholte Fermentbestimmungen durchgeführt werden müssen. Denn Einzelbestimmungen bei einem klinisch festgestellten Abortus imminens, welche die Prognose lebensfähige Schwangerschaft gestatteten, waren in 25 % fehlerhaft.

Swanberg untersuchte über einen längeren Zeitraum 20 Fälle von Blasenmole und fand einen charakteristischen Verlauf der Kurve für die Histaminasewerte, wenn die Blasenmole die Tendenz zeigte, maligne zu werden.

Der Ort der Histaminasebildung ist nach S w a n b e r g der mütterliche Anteil der Placenta. Die foetalen Elemente haben keinen Anteil an der Histaminasebildung. S w a n b e r g konnte nachweisen, daß die Histaminase im Endometrium unter dem Einfluß des Progesterons gebildet wird.

Die ersten Versuche zur Bestimmung der Histaminaseaktivität wurden mit defibriniertem Hundeblut durchgeführt. Dem defibrinierten Blut wurde synthetisches Histamin zugesetzt und es dann für 4 Stunden bei +32° C inkubiert. Während dieses Zeitraumes wurden von 600 ccm Blut etwa 2 mg Histamin abgebaut. Sechs Versuchsreihen mit 50 ccm menschlichen Blutes zeigten ein negatives Ergebnis (B e s t und M c H e n r y).

Der Versuch, eine Beziehung der histaminolytischen Aktivität des Blutes zum anaphylaktischen Schock nachzuweisen, mißlang. Dem zu untersuchenden Blut wurden 0,01 - 0,5 mg Histaminphosphat pro ccm zugesetzt und für 24 Stunden bei +37° C inkubiert. Das Inkubationsgemisch wurde an atropinisierten Katzen ausgetestet. Sowohl Meerschweinchen- als auch Menschenblut zeigten keinen Abbau des Histamins, während im Katzen- und Hundeblut eine geringfügige histaminolytische Kraft gefunden wurde (Y e n und C h a n g).

M a r c o u untersuchte 1938 die histaminolytische Kraft des menschlichen Blutes, indem er ein Gemisch aus 10 ccm Blut, 2 ccm Germanin (aromatische Harnstoffsulfosäure) und 30 Gamma Histaminphosphat herstellte und es für eine halbe Stunde bei +37° C inkubierte. Die histaminolytische Kraft wurde in Prozenten des abgebauten Histamins angegeben. Er fand einen besonders hohen Histaminabbau im Blut der schwangeren Frauen. Bis zu 20 - 30 % des zugefügten Histamins wurden abgebaut. W e r l e und E f f k e m a n n konnten die von M a r c o u gefundene gesteigerte Histaminaseaktivität im Blut der schwangeren Frauen bestätigen.

M a r c o u fand, daß bei Schwangeren die Histaminaseaktivität im Serum dreifach höher war als bei nichtschwangeren Personen. 60 - 95 % des zugefügten Histamins wurden von dem Blut gravider Frauen abgebaut. Demgegenüber stellte E f f k e m a n n eine wesentlich ausgeprägtere Steigerung der Aktivität, etwa um das 25fache, fest. Später konnte A h l m a r k in seiner grundlegenden Untersuchung ab Ende des 2. Schwangerschaftsdrittels eine etwa 1000fache Steigerung der Fermentwirkung feststellen.

5. METHODE

A_1 Die chemische Bestimmung des Histamins

In der vorliegenden Arbeit wurde die durch W i c k s e l l modifizierte und vereinfachte Methode von A h l m a r k angewandt. Die biologische Bestimmung ist den chemischen und physikalischen Methoden, wie der Ammoniumbildung (Z e l l e r), der Entfärbung von Indigodisulphat (Z e l l e r) oder der Sauerstoffaufnahme (Z e l l e r , B i r k h ä u s e r) nach den eingehenden Ausführungen von A h l m a r k überlegen. Sie gestattet, Werte bis zu 0,02 Gamma Histamin pro ml Serum zu bestimmen. Als Testobjekt dient der Dünndarm des Meerschweinchens, welcher auf eine geringe Menge Histamin mit einer Kontraktion reagiert.

2 Die biologische Bestimmung des Histamins

Bei der biologischen Bestimmung des Histamins sind 2 Möglichkeiten gegeben. Entweder wird der Prozess der Histaminaseeinwirkung auf das dem Blute zugefügte Histamin, also die Inkubation, an einem bestimmten Zeitpunkt abgebrochen und anschließend der verbliebene Rest des Histamins bestimmt. Oder aber man unterbricht die Inkubation, wenn die Reaktion eine bestimmte Phase erreicht hat. A h l m a r k erzielte die besten Resultate bei einer Kombination dieser beiden Methoden, indem er die Inkubation abbricht, wenn etwa die Hälfte des zugefügten Histamins abgebaut ist. Maßgeblich für die Genauigkeit des Resultates sind eine einwandfreie Technik der Histaminbestimmung, der richtig gewählte Zeitpunkt der Beendigung der Inkubation und die Zahl der angewandten Untersuchungen.

B. Versuchsanordnung

Als Testobjekt diente der Meerschweinchendarm. Dabei ist wichtig, daß das Gewicht der Tiere etwa zwischen 250 - 400 g liegt. Das Geschlecht der Tiere ist dabei von untergeordneter Bedeutung. Vor der Entnahme des Darmes hat es sich als zweckmäßig herausgestellt, die Tiere 2 Tage hungern zu lassen. Damit ist die Sensibilität der glatten Muskulatur gegenüber dem Histamin erhöht, und man erzielt konstantere Resultate. Das Meerschweinchen wird mit einem Schlag auf den Kopf getötet, die großen Halsgefäße eröffnet und das Tier ausgeblutet. Nach der Öffnung der Bauchhöhle wird ein etwa 20 cm langes Stück Dünndarm des letzten Ileumabschnittes entnommen und in eine Tyrodelösung von +32° C gebracht. Nach 20 - 30 Minuten setzen die spontanen Kontraktionen des Darmes wieder ein.

Nachdem der Darm einige spontane Kontraktionen gezeigt hat, beginnt der Versuch. Ein etwa 4 cm langes Darmstück wird abgeschnitten und in ein mit Tyrodelösung gefülltes Meßgefäß von 10 ccm Rauminhalt überführt. Ein Darmende wird fixiert und das andere an einen Schreibhebel angehakt, der die Darmkontraktionen auf einen Kymographen überträgt. Während des Versuches perlt eine Gaslösung von 95 % 0_2 und 5 % CO_2 durch die Tyrodelösung (siehe Abb. 1).

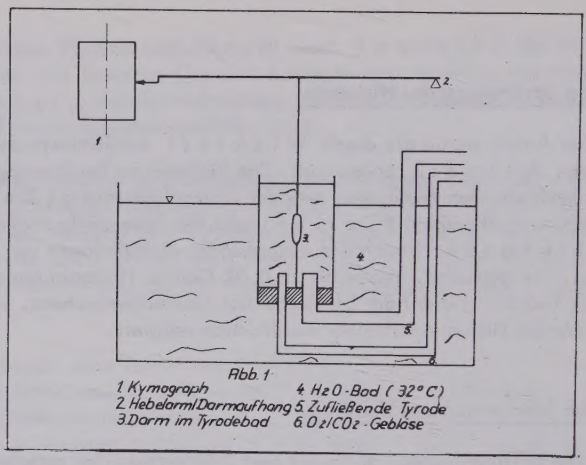

Abb. 1

1 Kymograph 4 H_2O-Bad (32° C)
2 Hebelarm/Darmaufhang 5 Zufließende Tyrode
3 Darm im Tyrodebad 6 O_2/CO_2-Gebläse

C. Versuchsablauf

Zur Durchführung des Versuches werden 9 ccm Venenblut der schwangeren Frau benötigt. Um das Venenblut ungerinnbar zu machen, wird in eine 10 ccm fassende Rekordspritze 1 ccm trikresol-freies-Heparin †) aufgezogen. Nachdem der Arm der schwangeren Frau mit einem Alkoholtupfer gesäubert wurde, punktiert man eine Cubitalvene in der üblichen Weise und zieht zu dem 1 ccm Heparin 9 ccm Venenblut auf. Das Blut wird zentrifugiert und das Serum abpippetiert. Dem Serum setzt man Tyrodelösung und Histamin in einer der zu erwartenden Histaminasemenge entsprechenden Konzentration zu.

Die Histaminkonzentration liegt nach der 10. Schwangerschaftswoche bei 1 Gamma Histamin pro ccm Serum. Bei einer Schwangerschaft vor der 10. Schwangerschaftswoche werden 2,0 ml Serum mit 0,05 ml Histaminlösung = 0,25 Gamma Histaminlösung pro ml Serum und 22,95 ml Tyrode versetzt, da die Histaminaseaktivität in den ersten Wochen zu gering ist, um bei 1 Gamma Histaminlösung pro ml Serum einen nachweisbaren Abbau festzustellen.

†) Wir danken der Fa. Nordmark, Ütersen, für die großzügige Überlassung des trikresol-freien-Heparins.

Vor der 10. Schwangerschaftswoche:

1 ml Histamin = 10 Gamma Histamin
0,05 ml Histamin 0,5 Gamma Histamin

Es werden gemischt:

0,05 ml Histamin = 0,5 Gamma Histamin
22,95 ml Tyrode
2,0 ml Serum

25,0 ml Histamin-Tyrode-Serum-Gemisch = 0,5 Gamma Hist.
d.h. 1 ml Hist./Tyrode/Serum-Gemisch enthalten 0,02 Gamma Histamin

Nach der 10. Schwangerschaftswoche:

1 ml Histamin = 10 Gamma Histamin
0,2 ml Histamin = 2 Gamma Histamin

Es werden gemischt:

0,2 ml Histamin = 2 Gamma Histamin
22,8 ml Tyrode
2,0 ml Serum

---

25 ml Histamin-Tyrode-Serum-Gemisch = 2 Gamma Histamin
d.h. 1 ml Hist./Tyrode/Serum-Gemisch enthalten 0,08 Gamma Histamin

Die Histamin-Serum-Mischung wird bei +37° C inkubiert. Nach vorher festgelegten Zeitabständen, entsprechend dem Termin der Schwangerschaft, werden der Inkubationslösung 4 ml Plasma-Histaminlösung entnommen. Die Inkubation wird unterbrochen, indem diese Menge zum Siedepunkt erhitzt wird. Die Erhitzung zerstört die Histaminase, und anschließend kann nach Beendigung der Inkubation aufgrund der Bestimmung des verbliebenen Histamins die Histaminaseaktivität ermittelt werden.

D. Die Definition der Histaminaseaktivität

A h l m a r k definierte die Histaminaseaktivität als die enzymatische Aktivität von 1 ccm Histaminase enthaltendes Serum, welches in einer Stunde eine bestimmte Menge Histamin abbaut. Die Enzymaktivität wird also als eine Funktion des Zeitraums aufgefaßt, welcher notwendig ist, um 50 % des hinzugefügten Histamins zu zerstören.

Die zeitliche Entnahme der einzelnen Proben aus dem Inkubator richtet sich nach dem Alter der zu untersuchenden Schwangerschaft, denn wie bereits beschrieben, muß

möglichst der Zeitpunkt getroffen werden, an dem die Hälfte des zugesetzten Histamins durch die Histaminase abgebaut ist.

E. Abbruch der Inkubation

Zu Beginn der Inkubation wird eine Probe entnommen und sofort aufgekocht. Dieser O-Stunden-Wert enthält praktisch die hinzugefügte Histaminmenge. Die anderen Proben, insgesamt 6, werden so entnommen, daß die Dauer der folgenden Inkubationszeit stets das Doppelte der voraufgegangenen Inkubationszeit beträgt. Bei einiger Erfahrung ist es ohne weiteres möglich, mit 6 Proben den Zeitpunkt zu treffen, an dem 50 % des hinzugefügten Histamins abgebaut sind. Die Abb. 3 zeigt graphisch einige Abbaukurven des Histamins.

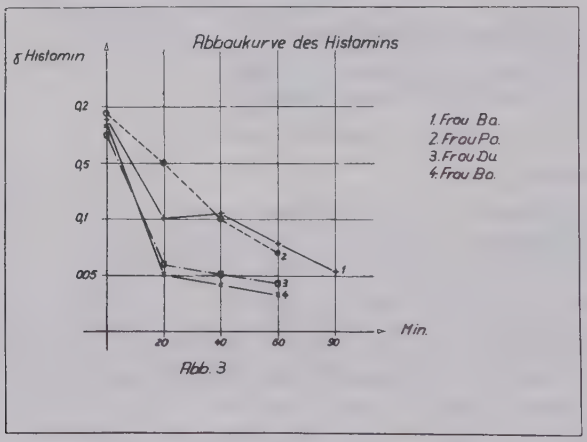

Abb. 3

F. Bestimmung der inkubierten Histaminlösung

Etwa 30 Minuten nach der Aufhängung des Darmes wird mit der Histaminbestimmung begonnen. Unterschiedliche Mengen des Histaminserumgemisches, abhängig von der etwa zu erwartenden Histaminasekonzentration, werden in die Tyrode-Lösung, welche den Darm umspült, gebracht. Das Histamin löst eine Kontraktion des Darmes aus, welche graphisch als Kurve am Kymographen dargestellt wird. Anschließend wird der Darm mehrmals ausgewaschen und dann zum Vergleich eine bekannte Histaminmenge zugesetzt. Durch wiederholte Bestimmungen und den Vergleich der Kontraktionskurven der Inkubationslösung mit bekannten Histaminmengen wird ermittelt, wieviel Histamin nach der Inkubation in der Lösung verblieben ist. Die Kontraktionen der unbekannten Histaminmenge in der Inkubationslösung liegen jeweils zwischen 2 Werten der bekannten Vergleichslösung. Durch Interpolieren wird der Gehalt des Histamins im Serum berechnet (siehe Abb. 4).

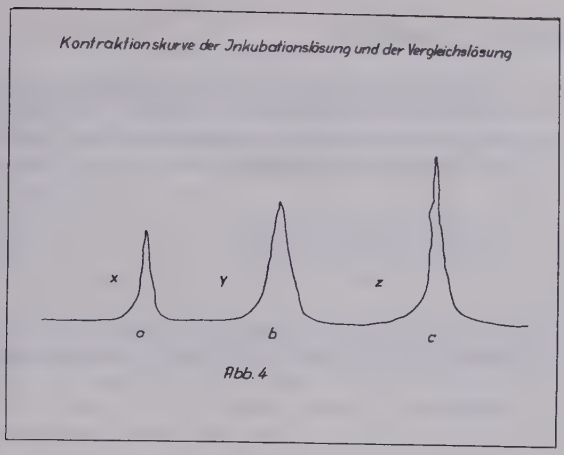

Abb. 4

G. Histaminvergleichslösung

Als Histaminlösung stand die 1 ml Histaminhydrochlorid (= 10 Gamma Histamin) fassende, steril abgefüllte Ampulle der Fa. Hoffmann-La-Roche zur Verfügung.

Die Histaminvergleichslösung wird wie folgt angesetzt:

1 ml Histaminlösung = 10 Gamma Histamin
\+ 99 ml Aqua dest

---

100 ml Histaminlösung-Aqua dest-Gemisch = 10 Gamma Histamin
1 ml Histaminlösung/H_2O-Gemisch enthalten also 0,1 Gamma Histamin

Nun werden gemischt:

10 ml Histaminlösung/H_2O-Gemisch = 10 x 0,1 Gamma Histamin
\+ 90 ml Tyrode

---

100 ml Histamin-H_2O-Tyrode-Gemisch = 1 Gamma Histamin

Die endgültige Histaminvergleichslösung:

1 ml Histamin-H_2O-Tyrode-Gemisch enthalten also 0,01 Gamma Histamin

H. Die Berechnung der Histaminaseaktivität

Die Abbildung 4 zeigt die Kontraktionskurve der unbekannten Lösung (b) zwischen den Kontraktionskurven zweier bekannter Histaminmengen (a und c). Die Höhe der Ausschläge wird in mm gemessen, und die Differenzen werden interpoliert. Die Berechnung der unbekannten Histaminmenge erfolgt nach der von A h l m a r k aufgestellten Formel:

$$b\ ml = a\ ml + \frac{y-x}{z-x} \quad (c-a)\ \text{Gamma Histaminlösung/ccm.}$$

Nach der Feststellung der verbliebenen Histaminmenge in der Inkubationslösung kann die Histaminaseaktivität des Plasmas nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$H.A. = \frac{V\ (Ho-Hx)}{v \cdot T} \quad \text{Gamma/ml}$$

Dabei ist:

H.A.	=	Histaminaseaktivität
v	=	Ausgangsvolumen des Serum-Histaminlösunggemisches
Ho	=	Anfangs-Histaminlösung-Konzentration in Gamma/ccm Serum
Hx	=	Histamingehalt in Gamma/ccm Serum nach T-Stunden (d.h. ca. 50 % Abbau)
v	=	Volumen des Plasmas in ccm im Serum-Histaminlösung-Gemisch
T	=	Zeit in Stunden

6. ERGEBNISSE

A. Die Histaminaseaktivität während der normalen Schwangerschaft

Von 25 Frauen wurde während der normalen Schwangerschaft zu verschiedenen Zeitpunkten der Gravidität die Histaminaseaktivität des Serums bestimmt. Entsprechend den Ergebnissen von Ahlmark, Wicksell, Swanberg und anderen wurde eine beträchtliche Zunahme der Histaminaseaktivität im Verlaufe der Schwangerschaft festgestellt. Am Ende der 24. Schwangerschaftswoche ist ein Maximum der Aktivität erreicht, in den folgenden Wochen läßt diese etwas nach, um am Ende der Schwangerschaft erneut anzusteigen. Von der 9. Schwangerschaftswoche an gerechnet wird die Aktivität etwa um das 45fache gesteigert. Gegenüber nicht schwangeren Frauen beträgt die Zunahme der Aktivität ungefähr das 450 - 500fache. Die von Ahlmark nachgewiesene Zunahme der Aktivität um das 1000fache konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht dargestellt werden. Jedoch zeigten die gefundenen Ergebnisse vollkommene Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Wicksell. Die Abbildung 5 zeigt die logarithmische Darstellung der Histaminaseaktivität während der normalen Schwangerschaft von 25 Frauen. Die beiden Kurven stellen die physiologische Schwankungsbreite der gefundenen Werte dar.

Normale Schwangerschaft

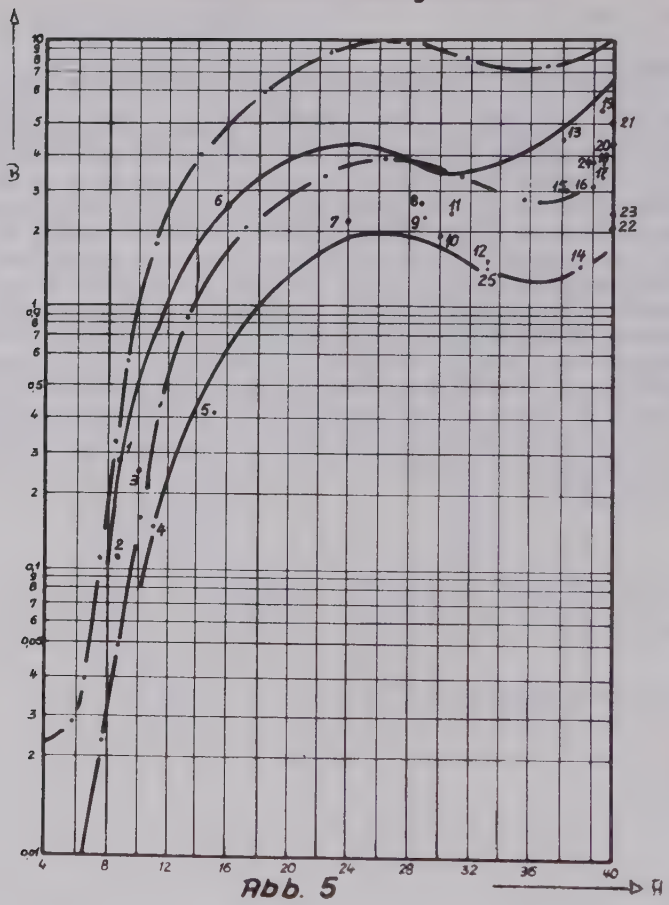

Abb. 5

Benennung:

-.-.-.-.-. : Schwankungsbereich nach A h l m a r k

_____ : Eigener Schwankungsbereich

A : Schwangerschaftswochen

B : Histaminaseaktivität

B. Die Histaminaseaktivität beim Abortus imminens und dem intrauterinen Fruchttod in der 2. Schwangerschaftshälfte

Bei 26 Fällen mit drohender Fehlgeburt in den ersten beiden Schwangerschaftstrimestern wurde die Histaminaseaktivität wiederholt untersucht. Aus äußeren Gründen konnte die wiederholte Bestimmung in einigen Fällen nicht durchgeführt werden. Alle festgestellten Histaminaseaktivitäten lagen außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. In den frühen Schwangerschaftswochen vor der 9. Woche wurde kein Histaminabbau festgestellt. Zweifelsohne ist dieser Befund auf die geringere Empfindlichkeit des Testes zurückzuführen. An der Empfindlichkeit des Meerschweinchendarmes kann es nicht gelegen haben, da hier annähernd die gleichen Ergebnisse wie bei A h l m a r k und W i c k s e l l gefunden wurden. 3 der untersuchten Fälle vor der 9. Schwangerschaftswoche konnten daher nicht verwertet werden. Bei 19 von den restlichen 23 Fällen bestätigte der weitere klinische Verlauf die durch die Histaminaseaktivität gestellte Prognose. In 4 Fällen wurde die Schwangerschaft ausgetragen. Bei diesen 4 Fällen war die durch die einmalige Bestimmung der Histaminaseaktivität gestellte Prognose falsch. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß, wie bereits A h l m a r k betont hat, aus einer einmalig bestimmten Histaminaseaktivität keine Prognose gestellt werden darf. Nur wenn bei wiederholten Bestimmungen die Histaminaseaktivität eine deutliche Abnahme zeigt, ist die Diagnose auf Abortus imminens gestattet. Die Abbildung 6 zeigt die logarithmische Darstellung der ermittelten Histaminasewerte. In 2 Fällen, wo wiederholte Bestimmungen durchgeführt wurden, bestätigte sich die Prognose. Bei 2 Fällen mit Abortus incompletus war nur eine geringe oder gar keine histaminolytische Aktivität im Plasma feststellbar.

Abortus imminens u. Drohende Frühgeburt

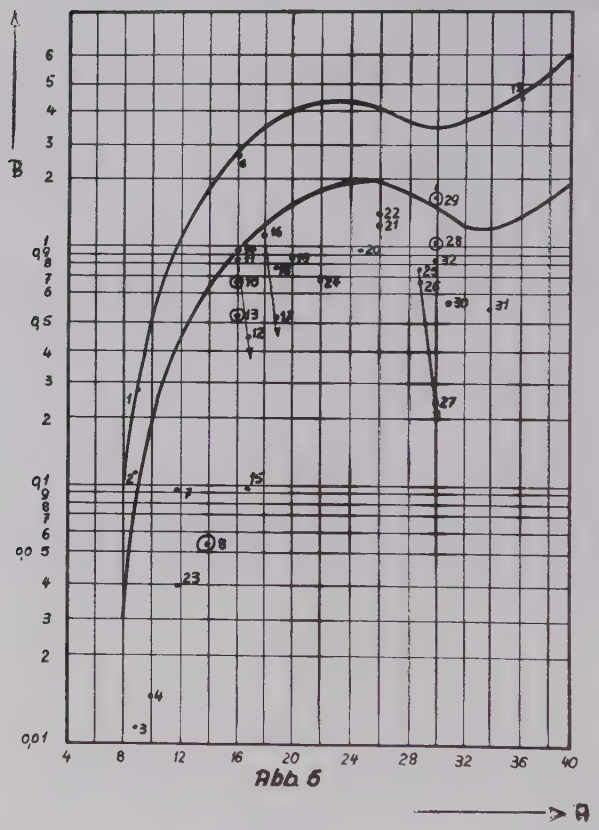

Abb. 6

Benennung:

A : Schwangerschaftswochen
B : Histaminaseaktivität

Nach der 28. Schwangerschaftswoche wurde bei 5 Fällen mit drohender Frühgeburt die Histaminaseaktivität untersucht. In 4 Fällen lag die Histamin-abbauende Aktivität unterhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Bei 3 der 4 untersuchten Fälle mit schlechter Prognose wurde bald nach der Bestimmung die Frucht ausgestoßen. Die Frau mit der günstigen Prognose hat am Termin entbunden. In einem Fall, wo wiederholte Bestimmungen der Histaminaseaktivität ansteigende Werte der Histaminaseaktivität ergaben, blieb die Schwangerschaft erhalten.

3 Frauen mit intrauterinem Fruchttod nach der 30. Schwangerschaftswoche hatten eine Histaminaseaktivität innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Bei wiederholten Untersuchungen wurde ein Nachlassen der Aktivität festgestellt.

7. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit den Untersuchungen von A h l m a r k zeigt, daß während der normalen Schwangerschaft die histaminolytische Aktivität niedriger war als A h l m a r k sie ermittelt hat. Die Werte jedoch eine vollkommene Übereinstimmung mit den Werten von W i c k s e l l , dessen vereinfachte Bestimmungsmethode zu diesen Untersuchungen herangezogen wurde. Bei der drohenden Fehlgeburt in den ersten beiden Schwangerschaftstrimestern wurden in einigen Fällen nur einmalige Fermentaktivität-Bestimmungen durchgeführt. Diese nur einmalige Bestimmung erlaubt nur einen bestimmten Rückschluß auf die Prognose, wie A h l m a r k bereits ausgeführt hat. Von 23 untersuchten Frauen wurde 19 x die Prognose richtig gestellt. Es trat eine Fehlgeburt ein. Für die restlichen 4Frauen, bei denen nur eine einmalige Fermentaktivitätsbestimmung durchgeführt wurde, bleibt die Möglichkeit offen, daß eine fortlaufende Untersuchung eine Zunahme der Fermentaktivität gezeitigt hätte. Dieses ist umso naheliegender, als die betreffenden Werte nur unwesentlich unterhalb der physiologischen Schwankungsbreite lagen.

Beim intrauterinen Fruchttod nach der 30. Schwangerschaftswoche lagen die Werte an der unteren Grenze der Norm, während bei der drohenden Frühgeburt ein deutliches Nachlassen der Fermentaktivität festgestellt wurde. Der weitere Verlauf bestätigte die Prognose.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungen kann die Feststellung getroffen werden, daß durch die experimentelle Bestimmung der Histaminaseaktivität im Serum der schwangeren Frau der klinische Verdacht einer krankhaften Schwangerschaft gefestigt werden kann. Es hat sich gezeigt, daß die Histaminaseaktivität im Serum der schwangeren Frau beim Abortus imminens und beim intrauterinen Fruchttod abfällt. Diagnostische und prognistische Folgerungen dürfen jedoch erst dann gezogen werden, wenn wiederholte Fermentbestimmungen den Abfall der Histaminaseaktivität bestätigen können.

Normale Schwangerschaften:

Tabelle 1

Name	S-Woche	Hist.	Hist.-Aktiv.	Histaminabbau in %	Geburt	Krankenbl. Nr.	Bemerkung
Peters	9	o,198	o,29	52 %	normal	1228/58	
Droschke	9	o,177	o,12	54 %	normal	1465/58	Sectio
Berger	1o	o,154	o,27	35 %	Abrasio entfällt	151/58	Abrasio Herzinsuffizienz
Kubitz	11	o,149	o,16	32 %		1262/58	Interruptio Encephalomyelitis
Szmok	15	o,177	o,432	39 %		258/58	Interruptio
Buttgereit	16	o,2	2,67	53 %	normal	1211	
Durie	24	o,155	2,o2	57 %		136/58	
Fuhrmann	29	o,2	2,52	63 %	normal	1571 Kr 57	Unsicher ob frühzeitiger Blasen-sprung wegen ungenauer Angabe d. LR
Rau	29	o,16	2,o6	52 %	normal	357/58	Kr.-Nr. 1999/58
Rau	3o	o,157	1,95	5o %	normal	357/58	
Rau	31	o,151	2,27	6o %	normal	357/58	
Schunk	32	o,152	1,55	45 %		348/58	Cystitis
Jurgan	36	o,2	4,4	44 %	normal	1432 Krs	Geburt am 29.1o.57
Baum	38	o,158	1,52	44 %	normal	297 Kr	HHL-Geburt
Borusiak	37	o,151	1,99	48 %			
Dienerich	38	o,15	2,o2	55 %			
Ackermann	39	o,2o6	2,47	48 %			
Ponell	39	o,162	2,78	51 %	normal	227/58	vorübergeh. Thinitis
Grzanna	39	o,192	4,71	51 %	normal	248/58	Kind ad Exitum Asphyxie
Gerken	4o	o,15	3,15	38 %			
Duscha	4o	o,24	4,o	67 %			

Forts. Tabelle 1

Frau A	4o	o,177	1,96	52 %			
Radu	4o	o,166	2,1	42 %	normal	365/58	Geb. a. 1o.3.58
Mager	38	o,167	2,68	49 %	normal	1o/58	Angebl. Blutg. im 9. Monat
Robie	32	o,216	1,53	55 %	normal	1517/58	Geb. a. 19.9.1958

Abortus imminens:

Tabelle 2

Name	S-Woche	Hist.	Hist.-Aktiv.	Histaminabbau in %	Verlauf	Krankenbl. Nr	Besonderes
Czichanowski	5	o,o5	--	0 %	Blutg. sist. Krötentest +	3o6o/58	Kein Abbau feststellbar
Potrich	7	o,o496	--	0 %	"	1229/58	" " "
Karschewski	9	o,o46	o,o116	32 %	"	247/58	563/58 Abort. incompl. 6. Mens.
Liepelt	1o 1.7.58	o,181	o,o15	36 %	Abrasio	831/58	(Kein Abbau)
Liepelt	1o 3.7.58	o,21	--	0 %	Abrasio	831/58	" "
Liepelt	11 7.7.58	o,198	--	0 %	Abrasio	831/58	
Kosch	12	o,163	o,o93	5m %	Blutg. sist. Krötentest + 2x	363/58	424/58 Abrasio Abort. incompl.
Wupper	14	o,159	o,o54	34 %	Blutg. sist. Krötentest +	4o5/58 1678/58	Geburt eines reifen Knaben a. 14.1o
Brocke	15	o,18	--	0 %		737/58	Kein Abbau
Brocke	16	o,195	o,69	42 %	Blutg. sist. Krötentest +	737/58	Geburt eines reifen Mädchens 17/59 am 4.1.1959
Baucke	16	o,2	o,85	32 %	Abrasio	128o/57	Ausstoßung

Forts. Tabelle 2

Baucke	17	o,167	o,46	47 %	Abrasio	128o/58	Ausstoßung
Meyer	16	o,15	o,535	44 %	Blutg. sist. Krötentest +	1292/58	Geb. a. 13.8.
Hensing	16	o,179	o,96	59 %	Abrasio n. Ausstoßung	273/58	
Cadmus	16	o,198	o,65	45 %	Intrauteriner Fruchttod	1189	Toxoplasmose Rh -
Cadmus	17	o,16s	o,35	31 %	Abrasio	1189	Foet maceriert
Gebauer	17	o,151	o,o98	31 %	Blutg. sist. Krötentest +	243/58	1261/58 am 25.11. Ab. incomp. Abrasio
Nass	18	o,2	1,2	6o %	Abrasio		Ausstoßung
Nass	19	o,188	o,52	57 %	Abrasio		Ausstoßung
Szorenyi	19	o,163	o,78	58 %	Blutg. sist. Krötentest +	3o1/58	
Löll	2o	o,166	o,885	36 %	Blutg. sist. Krötentest +	128/58	Grippe Ab. incipiens
Albrecht	25	o,179	o,965	66 %	Abort	31o Krs.	Ausstoßung Totgeburt
Jeppson	26	o,175	1,32	55 %	Abort	385 Krs.	Kind unreif
Walter	26	o,147	1,47	46 %	Abraso (Foetabg.)	266/58	Ausstoßung
Krawitz	12	o,171	o,o4	31 %	Blutg. sist. Krötentest +	337/58	
Böge	22	o,182	o,685	45 %	Blutg. sist. Krötentest +	77o/58	

Frühgeburten (drohende):

Tabelle 3

Name	S-Woche	Hist.	Hist.-Aktiv.	Histaminabbau in %	Verl. d. Geburt	Krankenbl. Nr.	Besonderes
Haack	29	o,183	o,67	59 %			
Haack	29	o,198	o,76	61 %			
Haack	3o	o,182	o,25	27 %			
Schudnat	3o	o,15	1,o2	55 %			
Schudnat	31	o,2o8	1,75	34 %			
Kindler	31	o,23	o,57	31 %	norm. Kind unreif	3o6 Krs.	
Schepanski	34	o,163	o,54	36 %	frühz. Blasenspr. Frühgeb.	346 Krs.	Geburt und Kind normal
Fortmann	3o	o,149	o,833	33 %			

Abortus incompletus:

Name	S-Woche	Hist.	Hist.-Aktiv.	Histaminabbau in %	Verl. d. Ab.	Krankenbl. Nr.	Besonderes
Schnede	14	o,166	--	0 %	Foet maceriert	291/58	Toxoplasmose
Burmeister	16	o,153	o,1	13 %			

Intrauteriner Fruchttod:

Tabelle 4

Name	S-Woche	Hist.	Hist.-Aktiv.	Histaminabbau in %	Kr.-Nr.	Verlauf	Besonderes
Deussing	3o	o,18	1,2	25 %	561/58		
Deussing	3o	o,158	--	--	561/58	a.23.5. Abrasio	Foet maceriert
Bahlmann	32	o,2	1,92	38 %	711/58	Abrasio	
Bahlmann	32	o,17	1,57	35 %	711/58	Abrasio	
Bahlmann	33	o,195	1,1	67 %	711/58	Abrasio	am 7.7.58
Steinke	32	o,187	1,18	5o %	7o6/58		
Steinke	32	o,191	1,44	65 %	7o6/58	Abrasio	
Steinke	33	o,189	--	--	7o6/58		Abrasio a. 8.7.

LITERATUR

1. Ahlmark, A.: Studies on the histaminolytic power of Plasma with special reference to pregnancy.
Acta Physiologica Scandinavica, Stockholm (1944)

2. Anrep, G.v., G.S. Barsoum & A. Ibrahim, J. Physiol. (1947) 106, 379

3. Best, C.H., J. Physiol. (1929) 67, 256

4. Best, C.H. & E.W. Mc Henry, J. Physiol. (1930) 70, 349

Danforth, D.N. & F. Gosham, Amer. J. Physiol. (1937) 119, 224

5. Edlbacher, S. & A. Zeller, Helv. chim. Acta (1937) 20, 717

6. Effkemann, G. & E. Werle, Arch. Gynäkol. (1940) 170, 173

7. Effkemann, G. & E. Werle, Zbl. Gynäkol. (1940) 64, 1220

8. Genell, S., Fifth Meeting of the Northern Association of Obstetrics and Gynecology (1950) 413

9. Marcou, J., Kongreßbericht II des XVI. internat. Physiologenkongresses, Zürich (1938)

10. Mc Henry, E.W. & G. Gavin, Biochem. J. (1932) 26, 1365

11. Mc Henry, E.W. & G. Gavin, Biochem. J. (1935) 29, 622

12. Swanberg, H., Histaminase in Pregnancy, Acta Physiol. Scand. (1950) 23, 256

13. Swanberg, H., Fifth Meeting of the Northern Association of Obstetrics and Gynecology, Acta Physiol. Scand.

14. Swedin, B., Nord. Med. (1943) 149, 169

15. Swedin, B., Acta Med. Scand. (1943) 14, 210

16. Werle, E., Biochem. Z. (1940) 304, 202

17. Werle, E., Biochem. Z. (1940) 306, 264

18. Werle, E. & G. Effkemann, Arch. Gynäkol. (1940) 176, 82

19. Werle, E. & G. Effkemann, Klin. WSchr. (1940) 717

20. Werle, E. & G. Effkemann, Arch. Gynäkol. (1942) 172, 448

21. Wicksell, F.A., Simplified Method for Estimating the Histaminolytic Activity of Plasma in Pregnancy, Acty Physiol. Scand. (1949) 19, 291

22. Yen, A.C.H. & H.C. Chang, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1933) 131, 337

23. Zeller, E.A., Helv. chim. Acta (1941) 24, 117

24. Zeller, E.A., Helv. chim. Acta (1941) 24, 539

25. Zeller, E.A., Klin. WSchr. (1941) c I. 220

26. Zeller, E.A., Schweiz.med. WSchr. (1941 d) 71, 544

27. Zeller, E.A. & H. Birkhäuser, Schweiz.med.WSchr. (1940) 70, 975

28. Zeller, E.A., H. Birkhäuser, H. Mislin & M. Wenk, Helv. chim. Acta (1939) 22, 1381

Herrn Prof. Dr. Willi Schultz danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Söring danke ich für die Überlassung und Einarbeitung in die Methodik dieser Arbeit.

Ferner gilt meine Dank Herrn Dr. Wilbrand für die Mühe und Hilfe, die er mir während der Abfassung dieser Arbeit zuteil werden ließ.

LEBENSLAUF

Am 1. September 1935 wurde ich, Hermann Hinrich Bauermeister, als Sohn des verstorbenen Rechtsanwaltes Dr. jur. Hermann Bauermeister und seiner Ehefrau Margret, geb. Müller, in Hamburg geboren.

1941 wurde ich eingeschult. Von Ostern 1946 bis 1955 besuchte ich die Oberschule für Jungen in Hamburg-Othmarschen.
Am 2. Februar 1955 legte ich dort die Reifeprüfung ab.

Das Sommersemester 1955 und das Wintersemester 1955/56 studierte ich an der Universität Hamburg und vom Sommersemester 1956 bis zum Sommersemester 1957 an der Universität Freiburg i. Brsg. Medizin. Hier bestand ich das Physikum im Oktober 1957.

Vom Wintersemester 1957 bis zum Sommersemester 1960 setzte ich mein Medizinstudium an der Universität Hamburg fort.

Vom November 1957 bis Februar 1960 arbeitete ich als Doktorand in der Frauenklinik Altona. Vom August bis Dezember 1960 legte ich mein medizinisches Staatsexamen ab.

Druck: Druckerei der Tierärztlichen Hochschule Hannover